

Kliniska och experimentella studier av ärftlig Alzheimers sjukdom – en modell för att identifiera tidiga diagnostiska markörer vid demenssjukdom.

Charlotte Johansson

Trots intensiv forskning saknas ännu effektiv bromsande behandling mot Alzheimers sjukdom (AD). Sannolikt behöver vi bli bättre på att identifiera de patienter som har störst nytta av behandling och starta behandling i tid, innan sjukdomen har orsakat oåterkallelig skada i hjärnvävnaden. Vi behöver även robusta metoder för att följa effekten av en sådan insatt behandling hos patienter som tidigt i sjukdomen endast har subtila symtom. Vid ärftliga former av AD finns sjukdomsorsakande mutationer med ett dominant nedärvningsmönster och som orsakar demens med tidig debut, innan 65 års ålder. De ärftliga fallen utgör en modell för samma typ av förändringar som ses vid den vanligare formen av AD, som saknar tydlig ärftlighet. Från dessa släkter har man tidigare kunnat visa att de första AD-relaterade förändringarna i hjärnan sker årtionden innan de första symtomen manifesterar sig. Syftet med studien är att utveckla nya kliniska, biologiska och genetiska markörer för tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom. Sex släkter med kända mutationer i generna *APP* och *PSEN1* ingår. Friska deltagare med 50% risk för att insjukna bjuds in till ett besök under två dagar, där kliniska undersökningar såsom EEG, magnetkameraundersökning, läkar- och neuropsykologbedömning ingår. Nya deltagare erbjuds även genetisk rådgivning. Provtagning av blod, ryggvätska och hud sparas för analys av genetiska och biokemiska markörer. Besöken sker med varierande regelbundenhet beroende på ålder och hur långt från förväntat insjuknande i familjen man befinner sig. Flera deltagare har bedömts upprepade gånger sedan 90-talet, vilket möjliggör analys av förändringar över tid. Varken deltagare eller forskare som utför testningen känner till mutationsstatus hos den enskilde, om inte sådan testning specifikt har efterfrågats som del i sjukvård. Vi studerar därefter skillnader med avseende på gener, genuttryck och proteiner i olika vävnader och vätskor mellan individer som bär på mutationen och utvecklar sjukdom samt de släktingar som inte bär på mutationen. Pågående delprojekt syftar till att utvärdera skillnader i proteinmarkörer i blod samt proteinprofiler i nervceller som odlats fram och omprogrammerats från hudbiopsier.